

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA

CURSO DE GRADUAÇÃO FISIOTERAPIA

JOSE OLLIOMARCOS FREIRE VASCONCELOS

LARISSA WENDY SILVA DE OLIVEIRA

NATÁLIA FEITOSA OLIVEIRA

**CPAP NASAL PRECOCE COMO ESTRATÉGIA  
VENTILATÓRIA PROTETORA EM RECÉM-  
NASCIDOS COM SÍNDROME DO DESCONFORTO  
RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

RECIFE

2022

JOSE OLLIOMARCOS FREIRE VASCONCELOS

LARISSA WENDY SILVA DE OLIVEIRA

NATÁLIA FEITOSA OLIVEIRA

**CPAP NASAL PRECOCE COMO ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA  
PROTETORA EM RECÉM-NASCIDOS COM SÍNDROME DO  
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentando à  
Disciplina TCC II do curso de Fisioterapia do Centro  
Universitário Brasileiro – UNIBRA, como parte dos  
requisitos para conclusão do curso.

Orientadora: Professora, Mestre e Especialista  
Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti.

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

V331c Vasconcelos, José Olliomarcos Freire  
CPAP nasal precoce como estratégia ventilatória protetora em recém  
nascidos com síndrome do desconforto respiratório: uma revisão integrativa  
/ José Olliomarcos Freire Vasconcelos, Larissa Wendy Silva de Oliveira,  
Natália Feitosa Oliveira. - Recife: O Autor, 2022.

29 p.

Orientador(a): Me. Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Fisioterapia, 2022.

Inclui Referências.

1. Prematuridade. 2. Síndrome do desconforto respiratório. 3. CPAD.  
I. Oliveira, Larissa Wendy Silva de. II. Oliveira, Natália Feitosa. III. Centro  
Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615.8

*Dedicamos esse trabalho a nossos pais.*

## **AGRADECIMENTOS**

O desenvolvimento desse trabalho contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradecemos: A nossa orientadora Mabelle Gomes, que durante esses meses acompanhou nosso trabalho e nos ajudou com todo apoio possível.

Minha mãe Vanise, que sempre prezou pela minha educação. A minha namorada Raíra, que sempre me apoiou. A minha melhor amiga, Laura que sempre esteve comigo. E a todos que fizeram parte dessa etapa da minha vida.

Larissa Wendy Silva de Oliveira

Quero agradecer a minha mãe Lucila, pelo apoio, por acreditar no meu sonho e por me ajudar a vencer essa etapa. Ao meu pai Luciano que hoje infelizmente não está entre nós, mas deixo minha gratidão eterna. Aos meus filhos Vinicius e Rodrigo que estão sempre ao meu lado.

Natália Feitosa Oliveira

Em primeiro lugar, a Deus, pois fez com que meus objetivos fossem alcançados, durante todos os meus anos de estudos, a minha mãe Maria Rivoneide, que me incentivou e apoiou em todos os momentos e pôs fim aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando em especial Larissa Wendy.

Jose Olliomarcos Freire Vasconcelos

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) é o distúrbio respiratório mais comum em Recém-nascido Pré-Termo (RNPT) causada primordialmente pela deficiência do surfactante pulmonar. Atualmente o CPAP nasal associado aos avanços tecnológicos ressurgiu como perspectiva para minimizar lesões pulmonares causadas pela SDR. **Objetivo:** Descrever quais as evidências disponíveis sobre a aplicação do CPAP nasal precoce como estratégia ventilatória protetora em RNPT com SDR. **Delineamento metodológico:** Trata-se de um estudo do tipo revisão narrativa, onde a busca das publicações ocorreu nos meses de agosto a dezembro de 2021. Por meio das bases científicas: MEDLINE/Pubmed, LILACS e PEDro, a estratégia de busca contou com a combinação dos descritores do DeCS e MeSH combinados utilizando os operadores booleanos AND, sem restrição linguística ou temporal. **Resultados e discussão:** De 775 estudos inicialmente identificados por meio das bases indexadas, 6 estudos foram selecionados de acordo com os critérios estabelecidos. **Considerações finais:** CPAP nasal em RNPT com SDR é um recurso eficaz e seguro, onde as evidências analisadas mostram repercussões positivas, sobre redução intubações orotraqueais e reduções nas complicações respiratórias, auxiliando assim no prognóstico desta população.

Palavras-chave: Prematuridade; Síndrome do desconforto respiratório; CPAP.

## ABSTRACT

**Introduction:** Respiratory Distress Syndrome (RDS) is the most common respiratory disorder in Preterm Newborns (PTNs) caused primarily by pulmonary surfactant deficiency. Currently, nasal CPAP associated with technological advances reappears as a perspective to minimize lung injuries caused by RDS. **Objective:** To describe the clinical evidence of the application of nasal CPAP in PTNBs with RDS. **Methodological design:** This is a narrative review study, where the search for publications took place from August to December 2021. Through the scientific bases: MEDLINE/Pubmed, LILACS and PEDro, the search strategy included the combination of DeCS and MeSHe descriptors combined using the Boolean operators AND, without linguistic or temporal restrictions. **Results and discussion::** Of 775 studies initially identified through the indexed databases, 6 studies were selected according to the established criteria. **Final considerations:** Nasal CPAP in PTNBs with RDS is an effective and safe resource, where the analyzed evidence shows positive repercussions, on reducing orotracheal intubations and reductions in respiratory complications, thus helping in the prognosis of this population.

Keywords: Prematurity; Respiratory distress syndrome; CPAP.

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	12
2.1 Fisiologia respiratória do prematuro.....	12
2.2 Incidências, prevalência da Síndrome do Desconforto Respiratório neonatal .	12
2.3 Definição da prematuridade versus mortalidade .....	13
2.4 Fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório e maturidade pulmonar .....	+14
2.5 Avanços tecnológicos neonatais .....	14
2.6 Ventilação mecânica não invasiva (VNI) e técnica de Insure.....	15
2.6.1 Surfactante Exógeno.....	16
2.7 Aplicabilidade do CPAP nasal em prematuros.....	17
<b>3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO</b> .....	18
3.1 Desenho e período de estudo .....	18
3.2 Identificação e seleção dos estudos.....	18
3.3 Critérios de Elegibilidade .....	19
<b>4 RESULTADOS</b> .....	20
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	25
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	27
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	28

## 1 INTRODUÇÃO

A prematuridade, definida pelo nascimento do concepto com idade gestacional inferior a 37 semanas, corresponde a aproximadamente, 20 milhões de nascimentos no mundo inteiro. Traz consigo diversas consequências para o recém-nascido e entre elas destaca-se a Síndrome do Desconforto Respiratório neonatal (SDRN), causada primordialmente pela deficiência do surfactante pulmonar e é caracterizada por insuficiência respiratória desde o nascimento, sendo esse um dos maiores motivos de internações na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (PRIGENZI et al., 2017; SANTANA et., 2016; ANDREANI; CUSTODIO; CREPALDI, 2017).

Os resultados apontam que a prematuridade (48%) e a disfunção respiratória (18,9%) destacam-se como principais diagnósticos de internações, com idade gestacional média de 35,8 semanas, peso médio ao nascer de 2.531 gramas, destacando-se o parto cesáreo (54%). (Gomes da Silva et al.,2020).

Neste cenário, em média 74,5% dos recém-nascidos prematuros (RNPT), com menos de 30 semanas de idade gestacional, evoluem para esta síndrome em poucas horas de vida, a SDRN, devido à redução quantitativa do surfactante pulmonar, aumenta a tensão superficial ao redor do epitélio alveolar e culminam além da taquidispneia, em infiltrações bilaterais na radiografia pulmonar e redução grave da oxigenação arterial, dada por uma relação entre pressão parcial arterial de oxigenação/fração inspirada de oxigênio ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ) < 200 mmHg e saturação arterial de oxigênio ( $S_{aO_2}$ )  $\leq 88$  (PINHEIRO; LISBOA; HOLANDA, 2011 LEITE et al., 2016).

Os óbitos neonatais  $\frac{3}{4}$  ocorrem na primeira semana de vida, no contexto regional o Nordeste demonstra uma maior mortalidade de prematuros de muito baixo peso nas primeiras 24 horas de vida. (CASTRO; LEITE; GUINSBURG, 2016).

A prematuridade é um problema mundial, não somente de países de alta renda, sendo o maior contribuinte para a mortalidade neonatal e o segundo maior para a mortalidade abaixo de 5 anos de idade, ainda estima-se que a cada dia no mundo, mais de 41 mil crianças nasçam antes das 37 semanas de gestação, e que 10% de todos os partos sejam prematuros (PLATT; BELIZÁN; HOFMEYR; BURKENS, 2019);

Portanto, o RNPT é mais vulnerável a adquirir infecção em razão da imaturidade da barreira imunológica, da imunorregulação e da diminuição dos peptídeos

antimicrobiais, tornando-se uma das principais causas mundiais de morbimortalidade perineal (ROLIN, 2008). O prognóstico dos prematuros tem sido foco de atenção dos pesquisadores, que buscam identificar fatores de risco para sequelas e preditores do desenvolvimento atípico (CASTRO; LEITE; GUINSBURG, 2016).

Assim, com o avanço científico e equipe interdisciplinar capacidade, houve uma melhor assistência na área de neonatologia reduzindo a taxa de mortalidade nos últimos anos um desses avanços foi à implementação do surfactante exógeno no tratamento da SDR, juntamente com as modalidades e interfaces de suporte ventilatório não invasivos (LEÃO; VIEIRA; PEREIRA, 2013), acrescido de condutas projetivas ao sistema respiratório, objetivando a melhora da função pulmonar e maior sobrevida (CASTRO; RUGOLO; MARGOTTO; 2012, ARAUJO et al., 2017).

Atualmente, o suporte ventilatório não invasivo, na modalidade pressão positiva contínua constante nasal (CPAPn) associado aos avanços tecnológicos nos cuidados respiratórios, ressurge como perspectiva para minimizar as lesões pulmonares, sendo o mesmo um modo de assistência ventilatória, na qual é aplicada uma pressão positiva expiratória final (PEEP) nas vias aéreas através de interfaces do tipo prongas ou máscaras nasais durante todo ciclo respiratório, com o propósito de reverter o colapso alveolar, reduzir a dispneia e evitar a intubação orotraqueais (PRIMO et al., 2017, WRIGHT et al., 2012).

Evidências recentes mostram que o CPAPn, apresenta repercussões positivas nos seguintes desfechos: redução de atelectasias, episódios de apneia central e obstrutiva, melhora na saturação arterial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) comparando antes e após a aplicação sem causar alterações hemodinâmicas, além de mostrar reduções nas taxas de intubação e mortalidade por displasia broncopulmonar (DBP) (LEÃO; VIEIRA; PEREIRA, 2013). Entretanto, há uma escassez de estudos randomizados, que embasem a utilização desta técnica de forma precoce como estratégia ventilatória protetora ao RNPT com SDR, inviabilizando a tomada de decisões mais objetivas e a construção de protocolos assistenciais (SANTANA; NOVAIS; ZUCCHI, 2016).

Portanto, esta revisão integrativa tem como objetivo, descrever quais as evidências disponíveis sobre a aplicação do CPAP nasal precoce como estratégia ventilatória protetora em RNPT com SDR.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Fisiologia respiratória do prematuro**

A parede torácica do recém-nascido (RN) é flexível devido ao alto teor de cartilagem e da musculatura mal desenvolvida. Sendo assim, os músculos acessórios que auxiliam na respiração não serão ativados, pois ao nascer o recém-nascido precisará passar por diversas adaptações e uma das mais importantes será de se ajustar ao meio gasoso extrauterino vindo de um meio líquido, no qual o pulmão encontrava-se permanentemente expandido por líquido amniótico (RICCI, 2013; FURZÁN, 2014).

Durante e após o nascimento esse líquido tem que ser removido e substituído por ar. A passagem pelo canal vaginal no ato do parto comprime o tórax e ajuda a eliminar parte desse líquido, enquanto os capilares pulmonares e linfáticos se encarregam de remover o resíduo de líquido ainda existente por meio da estimulação adrenérgica (LISZEWSKI; STANESCU; PHILLIPS; LEE, 2017).

Logo após o nascimento, o RN deverá iniciar a respiração com troca direta de gás com o meio ambiente em questão de segundos. Seu pulmão se transforma rapidamente em um órgão arejado e com muito fluxo de sangue, deixando de ser um órgão preenchido de líquido (RICC, 2013).

### **2.2 Incidências, prevalência da Síndrome do Desconforto Respiratório neonatal**

O desconforto respiratório é um dos problemas mais comuns que ocorrem; 5% nos bebês a termo e 29% nos prematuros que necessitam de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), levando a 20% dos óbitos neonatais. O desconforto respiratório é um problema de apresentação mais comum encontrado nas primeiras 48-72 horas de vida, com prevalência de 4,24% em neonatos. (MANANDHAR, 2019).

A cada dez nascimentos, três ou mais são prematuros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Sendo a incidência de doenças respiratória inversamente proporcional à idade gestacional (IG) (SANTANA; NOVAIS; ZUCCHI, 2016, CASTRO; RUGOLO; MARGOTTO, 2012).

Estudos mostram que a patologia respiratória mais comum é a síndrome do desconforto respiratório (SDR) com uma incidência de 93%. Em uma análise de 218 prontuários de recém-nascidos (RN) com alguma doença pulmonar, 95,2% tiveram SDR (OLIVEIRA et al., 2015).

### **2.3 Definição da prematuridade versus mortalidade**

Um parto prematuro ocorre quando o recém-nascido nasce com menos de 37 semanas de idade gestacional (IG), como consequência de fatores pré-natais maternos ou espontâneos. Esta definição foi adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1975 (PLATT, 2014, BARROS; ROSSELLO; MATIJASEVICH,2012).

De acordo com PLATT et al., 2014, o parto prematuro é classificado de acordo com a IG no qual, prematuro extremo são aqueles abaixo de 28 semanas de gestação, graves que nascem entre 28 e 31 semanas, moderado que são entre 32 e 33 semanas e seis dias e leve nascidos entre 34 e 36 semanas e seis dias de gestação. Em média, 85% dos nascimentos prematuros acontecem após 31 semanas de gestação.

Cerca de três milhões de RN vão a óbito antes de 28 dias de vida, todos os anos, no mundo. Outros dados mostram que 40% dessa mortalidade ocorre no período neonatal por complicações respiratórias que estão geralmente relacionados à deficitária assistência no cuidado pré, peri e pós-natal, com a mãe e o RN (LAWN et. al., 2012, BARROS et al., 2010, LANSKY et. al., 2014).

As causas associadas ao parto prematuro podem ser de origem materna pré existente, gestacional ou socioeconômica e demográfica. Fatores associados à prematuridade que podem ser evitados são o tabagismo, infecção intrauterina, obesidade e subnutrição materna (SARMENTO, 2011).

A mortalidade neonatal teve uma significativa diminuição nas últimas décadas. No Brasil a taxa de mortalidade de bebês menores de um ano foi reduzida em mais de 60% entre 1999 e 2013 (MARTINS et. al., 2013).

## **2.4 Fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório e maturidade pulmonar**

A SDR é uma patologia causada, de forma geral, pela deficiência de trocas gasosas devido à imaturidade pulmonar e deficiência do surfactante (hormônio essencial no combate ao colapso dos alvéolos devido à diferença de pressão intra - alveolar). Este hormônio é composto por uma mistura de proteínas e lipídios (90%) e tem de forma geral seis benefícios associados à capacidade de diminuição da tensão intra-alveolar para valores que facilitem a difusão de oxigênio. A formação e o desenvolvimento das estruturas pulmonares podem, de maneira literária, ser divididos em 5 períodos: embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar. O parto prematuro, ao observar as etapas necessárias para a adequada formação e desenvolvimento pulmonar, traz consigo inúmeros riscos ao bebê, mas dentre eles, a síndrome do desconforto respiratório se destaca por ser a principal causa de morte primária nos conceitos pré-termo. Por isso, além da deficiência na produção de surfactante e da imaturidade dos alvéolos, a imaturidade estrutural das vias aéreas, dos músculos respiratórios e da parede torácica influencia na respiração desse recém-nascido que precisa de intervenção (JÚNIOR et. al., 2014).

## **2.5 Avanços tecnológicos neonatais**

Os avanços tecnológicos melhoram drasticamente às taxas de sobrevivência para o bebê de alto risco, mas atrasos no desenvolvimento são comuns devido a complicações resultantes de sistemas orgânicos imaturos. O próprio ambiente da unidade de terapia intensiva neonatal pode representar barreiras para o desenvolvimento ideal desses bebês. [...] (Claudia A, 1997).

Diagnósticos, terapias sofisticadas, procedimentos cirúrgicos têm garantido a chance de vida a bebês que há algumas décadas atrás, eram considerados inviáveis pela ciência. Ao mesmo tempo em que o aumento da sobrevivência desse grupo tem sido garantido pelo desenvolvimento de recursos tecnológicos modernos e profissionais especializados, há uma progressiva carga para os sistemas de saúde e seguridade social de todo o mundo. [...] World Health Organization (WHO, 2003).

De acordo com SARMENTO (2015), o aperfeiçoamento dos aparelhos e o desenvolvimento de novas metodologias de ventilação contribuíram de modo significativo para aumentar a sobrevivência do RN prematuro. Em decorrência do maior conhecimento das complicações relacionadas ao uso da ventilação mecânica invasiva, especialmente em recém-nascidos, a ventilação mecânica não invasiva (VNI) começou a ser utilizada como opção terapêutica.

A VNI foi iniciada em neonatologia por meio da pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP), que consiste na aplicação de uma pressão supra-atmosférica durante todo o ciclo ventilatório, na tentativa de assegurar níveis de

pressão mais estáveis, mesmo na presença de escape de ar (SIEMENS et. al., 2010, ANDRADE; RIBEIRO, 2012).

Foram desenvolvidos novos dispositivos de CPAP, entre eles o ventilador eletrônico, que utiliza fluxos variáveis conforme necessidade do RN, assim, segundo YAGUI et al 2011, o ventilador eletrônico é um desses aparelhos CPAP com fluxo variável (CPAP-FV), e este possui uma válvula de resistência variável colocada no ramo expiratório, que é a responsável em gerar a pressão de CPAP (RIBEIRO, 2012).

## **2.6 Ventilação mecânica não invasiva (VNI) e técnica de Insure**

Embora salve a vida, a ventilação mecânica invasiva em recém-nascidos prematuros é um importante fator de risco para o desenvolvimento de displasia bronco pulmonar (DBP) e Lesão Pulmonar Induzida por Ventilação (VILI). Essas preocupações levaram os neonatologistas a usar modos não invasivos de ventilação, e isso vem ganhando cada vez mais aceitação na maioria das unidades neonatais. A ventilação não invasiva (VNI) em recém-nascidos tem sido usada principalmente para manter a respiração efetiva após um período de extubação e para evitar falhas na extubação. Também tem havido uma tendência recente de usar a VNI como modo primário de ventilação para o manejo precoce da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) como alternativa à intubação e ventilação (SINHA; GARG, 2013).

O uso de VNI em neonatos não é um conceito completamente novo e está em uso há quase meio século. O primeiro relato sobre o possível uso de VNI em neonatos foi publicado cerca de 20 anos antes do artigo de Gregory sobre pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). A ventilação assistida por pressão negativa foi usada como uma forma de ventilação não invasiva, mas não se mostrou muito benéfica. Descobriu-se que a VNI alcança melhor troca gasosa do que a oxigenoterapia simples, mas mostrou estar associada a uma significativa moldagem da cabeça e hemorragia cerebral devido ao uso de tiras de máscara facial (Lord J; Donald I, 1953).

Várias interfaces têm sido usadas para administrar VNI, como máscaras faciais, interfaces nasofaríngea e nasal. À principal desvantagem dessas interfaces é a dificuldade de manter a vedação constante e atingir a pressão adequada. Os tubos

endotraqueais e às interfaces nasofaríngeas apresentam vazamentos mínimos, mas aumentam significativamente o trabalho respiratório. Às interfaces nasais são agora comumente usadas, e às prongas bi-nasais curtas se mostram mais eficazes e geram menor quantidade de resistência das vias aéreas e são minimamente invasivas (Carlin Jb; Morley CJ, 2008).

Com síndrome do desconforto respiratório tratados com ventilação não invasiva requerem administração de surfactante via tubo endotraqueal (Dargaville PA et. Al., 2016).

À técnica InSurE testada pelo tempo, requer intubação da traqueia e ventilação com pressão positiva. Novas estratégias minimamente invasivas para terapia com surfactante (MIST) estão sendo cada vez mais usadas para gerenciar (Dargaville PA et. Al., 2016). Vários estudos mostraram os benefícios e à viabilidade do MIST no tratamento de bebês prematuros com SDR, principalmente em países desenvolvidos de alta renda. [...] (Kribs A et. al., 2007).

À plausibilidade biológica de uma distribuição aparentemente melhor do surfactante em lactentes com respiração espontânea e menor risco de lesão das vias aéreas na técnica MIST foi contestada no ponto de vista Luca D. Carnielli VP (De Luca D, 2020).

Não há diferença entre terapia com surfactante minimamente invasiva (MIST) e técnica de intubação com surfactante extubado (InSurE) em recém-nascidos prematuros com SDR, com ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) como modo primário de suporte respiratório. [...] (Bhupendra et. Al., 2020).

### **2.6.1 Surfactante Exógeno**

A história da terapêutica de reposição com surfactante exógeno se inicia com o fisiologista Neergard, que em 1929, escreveu em alemão " Novas noções de um princípio fundamental da mecânica respiratória: a força retrátil do pulmão, dependente da tensão superficial do alvéolo. Demonstrando que o pulmão inflado com ar tinha uma pressão transpulmonar maior do que o pulmão inflado com o mesmo volume de água, ele especulou que à atelectasia do recém-nascido poderia ser causada por consideráveis forças retráteis da tensão superficial nos pulmões ".

Entre suas funções, destacam-se à formação e à organização da mielina tubular no interior do alvéolo, além do papel facilitador na adsorção da fosfatidilcolina na temperatura fisiológica.

O tratamento com surfactante exógeno não interfere com às vias aéreas metabólicas do surfactante endógeno, não havendo inibição por feedback da sua produção.

Os efeitos sobre o fluxo sanguíneo pulmonar são controversos, tendo sido relatado aumento ou fluxo inalterado na artéria pulmonar.

Existem duas escolhas básicas para o terapêutico com surfactante exógeno que são: os surfactantes " naturais", obtidos de animais por um processo de extração lipídica de lavado ou homogenado pulmonar, que conserva Sp-B e Sp-C em sua composição com ou sem adição de fosfolípedes ao produto final; e os surfactantes sintéticos, produzidos em laboratório.

Uma proposta terapêutica de bom senso é o tratamento dos casos com diagnóstico estabelecido de SDR, sendo este realizado o mais precocemente possível, de preferência nas 2 primeiras horas do dia.

Uma complicação verdadeira do tratamento com surfactantes, embora raro, e de maior gravidade, por estar associada à alta morbidade e mortalidade é à hemorragia pulmonar (REBELLO et. al., 2002).

## **2.7 Aplicabilidade do CPAP nasal em prematuros**

De acordo com REYWERTSON et al., o CPAP nasal apresenta muitos benefícios e tem sido uma ferramenta bastante utilizada por ser um modo ventilatório eficaz e menos invasivo, que promove um aumento da pressão transpulmonar, estabilização torácica da complacência pulmonar, relação ventilação e perfusão (V/Q) e permeabilidade das vias aéreas, podendo ser aplicado com o uso de sistemas de fluxo contínuo ou variável (REYWERTSON, 2012; SUBRAMANIAM; DAVIS, 2015, BENNETT et. al., 2018). Tem sido utilizado com bastante sucesso no manejo de diversas complicações respiratórias de recém-nascidos internados na UTIN,

especialmente naqueles que nasceram pré-termos e com baixo peso. Segundo NESSLER S.et al., é necessário uma monitorização criteriosa nos recém-nascidos submetidos a esse tipo de técnica, pois o mesmo associa-se ao maior risco de barotrauma, síndrome de escape de ar, distensão abdominal e lesões faciais (PRIMO et. al., 2014).

Autores afirmam que a utilização através de prongas nasais, cujas interfaces são constituídas por material leve, flexível e com boa adaptação às características anatômicas e fisiológicas dos recém-nascidos tem como objetivo diminuir o desconforto inicial em neonatos com a síndrome do desconforto respiratório (SDR) (PEREIRA, 2016).

### **3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Desenho e período de estudo**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de fevereiro a maio de 2022.

#### **3.2 Identificação e seleção dos estudos**

A etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados foi realizada por três pesquisadores independentes, de modo a garantir um rigor científico. Para a seleção dos artigos que integraram a amostra, foi realizada uma busca nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – MEDLINE* via PUBMED, *Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS* via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, *Cientific Electronic Library Online* (SCIELO).

Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da saúde (DeCS) na língua portuguesa: pressão positiva contínua nasal, prematuridade, síndrome do desconforto respiratório, fisiologia, recém-nascido e de acordo com o *Medical Subject Headings (Mesh)*: *premature, respiratory distress syndrome, continuous Positive Airway Pressure, new born*. Os descritores foram utilizados para que remetessem a temática do nosso estudo através da construção de estratégias de busca através da combinação desses descritores. Para a busca utilizou-se o operador booleano AND

em ambas as bases de dados, conforme estratégia de busca descrita no **Quadro 1**.

**Quadro 1-** Estratégias de buscas nas bases de dados

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA
PUBMED VIA MEDLINE	"Respiratory distress syndrome" AND "newborn" AND "CPAP" AND "prematurity" AND "cvs hyaline membrane disease" AND "Exogenous Surfactant" AND "neonatal mortality"
BVS/LILACS	"Síndrome do desconforto respiratório" AND "Prematuridade"
	"Prematuridade" AND "CPAP" AND "Recém nascido" AND "Doença da membrana hialina" AND "Surfactante exogeno" AND "prematuridade" AND "Mortalidade neonatal"
SCIELO	"Recém nascido" AND "Doença da membrana hialina" AND "Surfactante exogeno" AND "prematuridade" AND "Mortalidade neonatal"
	"Síndrome do desconforto respiratório" AND "Prematuridade"

### 3.3 Critérios de Elegibilidade

Os critérios para inclusão dos estudos nesta revisão foram: artigos publicados na língua inglesa e portuguesa, na íntegra e disponibilizados online, sem restrição temporal, com delineamento tipo ensaios clínicos randomizados, controlado ou aleatório, de modo cego ou duplo cego que abordassem o uso precoce de (VNI) na modalidade CPAP nasal como estratégia ventilatória protetora em RNPT com SDR e a comparasse a um grupo controle sem CPAP ou a outra modalidade de ventilação mecânica não invasiva.

Mediante à pesquisa realizada na literatura, os desfechos foram: complicações respiratórias, displasia broncopulmonar (DBP), morbimortalidade, tempo de permanência hospitalar, necessidade de intubação e desconforto respiratório.

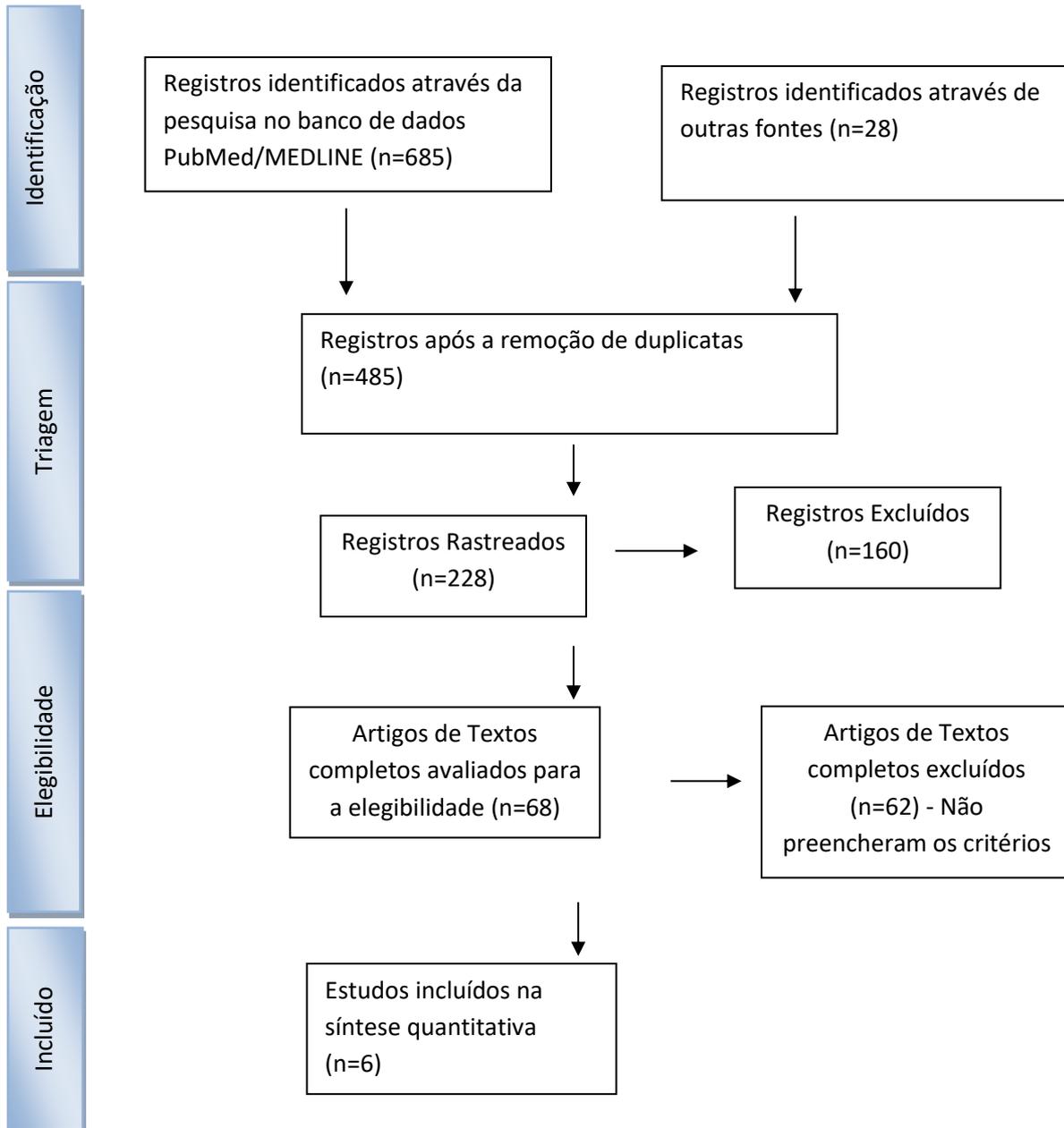
Foram excluídos estudos realizados em pacientes que apresentassem instabilidades hemodinâmicas, RNPT com necessidade de intubação de

emergência e artigos que não se enquadram nos objetivos deste trabalho.

#### **4 RESULTADOS**

Após a seleção e identificação dos estudos na base de dados pesquisados, foram selecionados 713 artigos subdivididos nas bases de dados MEDLINE 685 artigos, LILACS 8 e 20 no SciELO. Logo em seguida foram excluídos 485 artigos pelo fato de serem duplicados, tudo após uma leitura resumida, restando 228 artigos e destes 160 foram excluídos por não se tratarem de usar no seu conteúdo a VNI como intervenção principal. Restando 68 para que se possa fazer uma leitura integral, destes, foram excluídos 62 pelo tipo do estudo ou por não apresentarem os desfechos de acordo com o objetivo do trabalho totalizando 6 artigos, conforme fluxograma de seleção exposto na **Figura 1**.

Para a exposição dos resultados foi utilizado o **Quadro 2**, que permitiu a organização das informações obtidas em coluna com nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, características da amostra, objetivos, intervenções, resultados e conclusão.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos estudos.

**Quadro2-** Características dos estudos incluídos

<b>AUTOR/ ANO</b>	<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>INTERVENÇÕES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>CONCLUSÃO</b>
YOU et al., 2021	Ensaio Clínico Randomizado	Foram selecionados 216 prematuros em nosso hospital.	Investigar o efeito do surfactante pulmonar na prevenção da síndrome do desconforto respiratório neonatal (SNDR) em prematuros associado ao CPAP.	tratamento com surfactante pulmonar (PS) combinado com pressão nasal positiva contínua nas vias aéreas (NCPAP; o grupo de observação) e tratamento com NCPAP sozinho (o grupo controle).	A incidência de NRDS no grupo A foi menor do que nos outros três grupos ( $P < 0,001$ ), enquanto a mecânica a taxa de ventilação no grupo C foi maior do que nos outros três grupos	O uso precoce de PS pode prevenir a incidência de NRDS em prematuros, reduzir significativamente a incidência de NRDS em recém- nascidos com idade gestacional jovem.
Waitz et al., (2020)	Ensaio clínico randomizado.	N 216 prematuros	Contrapor os dois níveis de PEEP durante o procedimento de CPAP nasal em neonatos prematuros.	PEEP maior entre 6- 8 cmH <sub>2</sub> O ou PEEP menor entre 3-5 cmH <sub>2</sub> O no decorrer da ressuscitação do neonato nas primeiras 120 horas de vida.	O resultado primário é garantir a redução da necessidade de intubação e VM por mais de 1 hora ou não ser ventilado.	CPAP demonstrou redução da necessidade de intubação e ventilação invasiva.
MwathalD et al, 2020	Ensaio Clínico Randomizado	Realizado de dezembro de 2016 a maio de 2017, incluiu todos os bebês prematuros admitidos na unidade de	Implementar e determinar a eficácia do bCPAP e seus resultados imediatos em comparação	Os bebês randomizados para receber bCPAP foram colocados em bCPAP (dispositivo Rice 360°c de baixo	Um total de 824 bebês foram admitidos na unidade de cuidados neonatais durante o período	Este estudo revelou que o tratamento com bCPAP teve uma melhora clínica de 30% na sobrevida

		cuidados neonatais com sinais de desconforto respiratório e que atendessem aos critérios de inclusão.	com a oxigenoterapia em bebês prematuros com desconforto respiratório em um hospital terciário na Tanzânia.	custo Pumani bCPAP) que consiste em 3 componentes: (i) um gerador de fluxo ajustável com duas bombas usadas para fornecer fluxo contínuo de ar ambiente.	do estudo. Destes, 187 bebês eram prematuros e 48 bebês foram recrutados e randomizados (25 bCPAP vs 23oxigênio).	até a alta. Nossas descobertas destacam o papel do bCPAP na redução da mortalidade neonatal em ambientes com recursos limitados.
Dursun et al., (2019)	Estudo randomizado controlado, prospectivo e centralizado.	n 84 RN com IG entre 24-32 semanas.	Contrapor o efeito da ventilação nasal com nIPPV vs nCPAP para o tratamento da SDR.	42 RN no grupo nIPPV com PEEP de 6cmH2O, FiO2 de 2:30% e 42 RN no grupo nCPAP com PEEP de 6cmH2O e FiO2 2:30%.	A utilização da intubação endotraqueal e VM invasiva foi menor no grupo nIPPV e não houve diferença no tempo de suporte respiratório nasal total.	nIPPV comparado ao nCPAP diminuiu a necessidade de intubação endotraqueal e VM invasiva em prematuros com SDR.
GULCZYŃSKA et al., 2019	Estudo de coorte prospectivo	Envolveu bebês <30 semanas de gestação nos quais o CPAP foi iniciado nos primeiros 15 minutos após o nascimento. Nos modelos de regressão logística univariada e multivariada, foram	Investigamos fatores preditivos de falha do CPAP nas primeiras 72 horas de vida, com atenção especial ao papel	Acompanhamos prospectivamente uma coorte de 389 recém-nascidos (<30 semanas gestacionais) tratados com CPAP nasal precoce. A taxa geral de falha do	Dos 389 recém-nascidos recrutados, a falha do CPAP ocorreu em 108 crianças (27,8%). No modelo univariado, cada semana gestacional reduziu as chances de falha do CPAP em	A FiO 2 na segunda hora de vida é um preditor de falha do CPAP. O limiar de 0,29 discrimina melhor o resultado do CPAP. Os não responsivos ao CPAP têm uma

		analisados parâmetros demográficos, perinatais e respiratórios	prognóstico da FiO 2	CPAP foi de 27,8%. Isso confirma a alta eficácia do CPAP precoce, semelhante ao relatado em outros estudos com a mesma idade gestacional da nossa população.	19%, e cada 100 g de peso ao nascer reduziu as chances em 16% (ambos p < 0,05). O risco foi aumentado em 4,2 e 7,5% para cada aumento de 0,01 na FiO 2 na primeira e segunda horas de vida, respectivamente.	incidência notavelmente mais alta de complicações e uma taxa de mortalidade mais alta.
Tooley J, Dyke M; (2003)	Ensaio clínico randomizado.	42 prematuros de 25-28 +6 semanas de gestação.	Avaliar se o tempo de extubação e recuperação do neonato é diferente após receber dose de surfactante e ser enviado à VM ou CPAP.	Os RN receberam uma dose de surfactante e 21 foram para VM e outros 21 para o CPAP.	38% dos prematuros randomizados para o CPAP não precisaram de ventilação.	Os prematuros podem ser extubados para o CPAP após receberem uma dose do surfactante pois não houve diferença no número de mortalidade e morbidade nos neonatos.

**Legenda:** CPAP= Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; SDR= Síndrome do Desconforto Respiratório; PEEP= Pressão Positiva Expiratória Final; VM= Ventilação Mecânica; RN= Recém-Nascido; IG= Idade Gestacional; NDUOPAP= Pressão Positiva Dupla nas Vias Aéreas; DUOPAP; IF= Infant Flow; NCPAP= Pressão Nasal Positiva Contínua nas Vias Aéreas; PDUO= Pressão Máxima Aplicada Alternadamente ao CPAP; FIO2= Fração Inspiratória de Oxigênio.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa e observou-se que o uso precoce do CPAP nasal principalmente nas primeiras 72 horas de vida em RNPT, reduz as complicações respiratórias, e esse dispositivo reduz as chances do RNPT ter que ir para o modo invasivo de ventilação mecânica, além de reduzir possíveis complicações como lesões nasais, displasia broncopulmonar (DBP), morbimortalidade, tempo de permanência hospitalar, necessidade de intubação e desconforto respiratório.

De acordo com Covarrubias et al (2012) o uso de CPAP prévio na sala de parto adjunto ao surfactante de resgate ( $FiO_2 > 50\%$ ) é uma opção à intubação e surfactante em recém-nascidos de 24 a 27 semanas. Não há ensaios clínicos que façam a comparação a estratégia de alterar a pressão para 6, 7, 8 cm H<sub>2</sub>O ou manter apenas 5 cm H<sub>2</sub>O e elevar apenas  $FiO_2$  se necessário. Fazendo uso de 5 cmH<sub>2</sub>O ou mais de pressão nasal positiva contínua pós-extubação tem o suporte além do ponto de vista de especialistas, na meta-análise guiada por Davis e Henderson-Smart, onde a morbidade pós-extubação decaiu.

Assim, (You et. Al., 2021), avaliou o princípio de prevenção e tratamento da síndrome do desconforto respiratório neonatal (SNDR), em prematuros para manter a função ventilatória pulmonar normal. A pressão positiva contínua nas vias aéreas nasal (CPAP) é um modo de respiração não invasivo comum para manter a função de ventilação pulmonar. Surfactante pulmonar combinado com CPAP tem um efeito significativo no tratamento de crianças com NRDS. O uso precoce de surfactante pulmonar pode prevenir a incidência de NRDS em prematuros e reduzir significativamente a ocorrência de NRDS em neonatos com idade gestacional jovem. Também pode melhorar a sobrevivência de pacientes com idade gestacional jovem sem aumentar o acontecimento de complicações.

(Tooley J; Dyke M, 2003), demonstrou em sua hipótese de estudo que poderia reduzir a necessidade de ventilação convencional em recém nascidos prematuros em 33% com uso precoce do CPAP que aumenta a capacidade residual funcional pulmonar (CRF), através do recrutamento dos alvéolos patententes comparando a afirmação dos autores quanto ao tema discutido. As 2 óticas apresentadas pelos autores são condizentes.

De acordo com (Lanza et. Al., 2012) o desconforto respiratório melhorou após colocar os neonatos durante 15 minutos em decúbito ventral adjunto ao uso do CPAP, tendo uma maior complacência abdominal e retificação diafragmática, ocorrendo uma alteração na mecânica respiratória conforme o crescimento do recém-nascido, que conseqüentemente, ocorrerá o aumento na tensão abdominal e levará a mudança do formato da cúpula diafragmática, favorecendo a incursão dessa musculatura.

Esse estudo realizado em ensaio clínico randomizado em recém nascidos com Síndrome do desconforto respiratório (Waits et. Al., 2020). Observou que em 216 prematuros colocou 2 níveis de PEEP durante o procedimento de CPAP nasal em neonatos prematuros, PEEP maior entre 6-8 cm H<sub>2</sub>O ou PEEP menor entre 3-5 cm H<sub>2</sub>O no decorrer da ressuscitação dos neonatos nas primeiras 120 horas de vida. O uso do CPAP demonstrou redução da necessidade de intubação e ventilação invasiva.

Assim, (Dursun et. Al., 2019). Demonstrou que à pressão positiva melhora o desconforto respiratório em razão das vias aéreas ficarem abertas e obter uma estabilização da caixa torácica. O CPAP permite que às vias aéreas se mantenham pressurizadas, facilitando a abertura e estabilização dessas vias, diminuindo a resistência e o trabalho respiratório no recém-nascido prematuro e seus valores pressóricos utilizados nos mesmos variam entre 5 a 7 cmH<sub>2</sub>O.

Essa estratégia, ligada à utilização de CPAP em RNPT, tem sido preferida por causa de um menor número de complicações. Existe descrição de diminuição de dias do uso de oxigênio e de displasia broncopulmonar. No estudo citado, o valor de CPAP esteve de acordo com o relatado pela literatura e que auxiliou na redução do desconforto respiratório quando os pacientes foram colocados em decúbito ventral.

Portanto, através do levantamento de dados, constatou-se que a utilização do CPAP inicial para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório pode reduzir a necessidade de intubação e administração de surfactantes em neonatos prematuros, além de promover um aumento da pressão transpulmonar, melhorando a relação ventilação e perfusão.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta forma, através dos levantamentos de dados, sugere-se que o CPAP nasal precoce entre 5 a 8 cmH<sub>2</sub>O nas primeiras 72 horas de vida é um recurso eficaz no tratamento de SDR em RNPT, onde as evidências analisadas apontam redução das complicações respiratórias, tempo de permanência hospitalar, necessidade de intubação e menores taxas de displasia broncopulmonar, demonstrando ser um recurso com um bom prognóstico nesta população.

Sugere-se a realização de outros ensaios clínicos com maior padronização para descrição e comparação de diferentes protocolos de tratamento, objetivando identificar a frequência, a dose, a intensidade deste suporte ventilatório a fim de definir e adaptar as abordagens mais qualificadas para a população neonatal.

## REFERÊNCIAS

- ALFARWATI, Tariq; ALAMRI, Abdullah; ALSHAHRANI, Mubarak; WASSIA, Heidi. Incidence, Risk factors and Outcome of Respiratory Distress Syndrome in Term Infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia. *Medical Archives*, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 183, 2019. ScopeMed. <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2019.73.183-186>.
- BADIEE, Z. et al. Early versus delayed initiation of nasal continuous positive airway pressure for treatment of respiratory distress syndrome in premature newborns: A randomized clinical trial. **Banco de dados Cochrane** *Syst Rev*. 2002; 2:CD002975.
- CALUM, T. et al. Terapia de Alto Fluxo Nasal para Primário Suporte respiratório em prematuros. **nejm.org** september 2016.
- CARVALHO G; SILVEIRA R. C.; PROCIANOY R. S. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 25, n. 4, p. 319-326, 2013
- COSTA, A. M.; RAMOS, J. R. M.; LOPES, J. M. A. A função pulmonar no período neonatal. In: MOREIRA, M. E. L.; LOPES, J. M. A.; CARVALHO, M. (org.). *O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2004, p.139-162.
- COVARRUBIAS, L. O. Papel actual de la presión positiva continua en la vía aérea en el síndrome de dificultad respiratoria y nuevas evidencias. **Tigela. Med. Hosp. Infante. Mex.** vol.69 no.6 México nov./dez. 2012.
- DE LUCA D, AGUILERA SS, Centorrino R, Fortas F, Yousef N, Carnielli VP. Administração menos invasiva de surfactante: uma palavra de cautela. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 :331-340. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30405-5. [PubMed].
- DUNN, MS. et al. Vermont Oxford network DRM study group. Randomized Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan** 2019, Vol. 29 (3): 226-230.

DONALD I, LORD J. Respiração aumentada; estudos em atelectasia neonatal. *Lancet* 1953; 1:9-17.

DOI: 10.1177/089801019701500106, *J enfermeiras holísticas*.1997 mar;15(1):54-67. site: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146195/>-Caldas LMR, Figueiredo NMA. O cuidado que embala o berço: cinco olhares da enfermeira para tocar a criança. *Cad Pesq Cuidado Fundamental*. 1998;2(1):77-8. Site: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/G3CJFLYbDmQyMvQR697gdfF/?lang=pt>

DURSun, M. et al. Comparação da ventilação com pressão positiva nasal intermitente precoce e pressão positiva contínua nasal nas vias aéreas em bebês prematuros com síndrome de desconforto respiratório. **J Trop Pediatr**; 65(4): 352-360, 2019 08 01.

Estudo Teórico • Rev. esc. enferm. USP 43 (3) • Set 2009 •  
<https://doi.org/10.1590/S0080-62342009000300026> Aprovado: 20/10/2008.

FISIOPATOLOGIA E DESAFIOS ASSISTENCIAIS. Ciências Biológicas e da Saúde, Maceió, v.2, n.2, p.189-198, nov.2014.

FRIEDRICH, L.; CORSO, A. L.; JONES, M. H. Prognóstico pulmonar em prematuros. *Jornal de Pediatria*, v.81, n.1(supl), 2005.

GARG S, SINHA S. Ventilação não invasiva em prematuros: Baseado em evidência ou hábito. *J Clin Neonatol [série online]* 2013 [citado em 26 de março de 2022];2:155-9.Disponível  
: <https://www.jcnonweb.com/text.asp?2013/2/4/155/123082>.

Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Tratamento da síndrome do desconforto respiratório idiopático com pressão positiva contínua nas vias aéreas. *N Engl J Med* 1971;284:1333-40.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC72>

JOBE AH. A nova displasia broncopulmonar. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:167-72.

LANZA F. et al. Benefícios do decúbito ventral associado ao CPAP em recém-nascidos prematuros. **Fisioter. Pesqui.** 19 (2) Jun 2012

RAMOS,Helena Ângela de Camargo; CUMAN,Roberto Kenji Nakamura. FATORES DE RISCO PARA PREMATURIDADE: PESQUISA DOCUMENTAL. *Research- Investigation, [s.l.]*, p.298-304, 13 Não é um mês válido! /Não é um mês válido! 2009.

NASCIMENTO JÚNIOR, Fábio Jorge Melo do et al. A SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO RECÉM-NASCIDO.

STERN L, RAMOS AD, Outerbridge EW, Beaudry PH. Respiração artificial com pressão negativa: Uso no tratamento da insuficiência respiratória do recém-nascido. *Can Med Assoc J* 1970;102:595-601.

STYLIANOU-RIGA, Paraskevi; BOUTSIKOU, Theodora; KOUIS, Panayiotis; KINNI, Paraskevi; KROKOU, Marina; IOANNOU, Andriani; SIAHANIDOU, Tania; ILIODROMITI, Zoi; PAPADOURI, Thalia; YIALLOUROS, Panayiotis K. Maternal and neonatal risk factors for neonatal respiratory distress syndrome in term neonates in Cyprus: a prospective case-control study. *Italian Journal Of Pediatrics*, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 1-9, 3 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-021-01086-5>.

TOOLEY, J.; DYKE, M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. **Acta Paediatrica** 2003 Oct;92(10):1170-1174.

WAITZ, M. et al. Application of two different nasal CPAP levels for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants—“The OPTTIMMAL-Trial”—Optimizing PEEP To The IMMature Lungs: study protocol of a randomized controlled trial. **Trials**, 21. 822 (2020).

WRIGHT et al. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. **Acta Paediatr**, v. 92, p. 1170-1174, 2012.

YAGUI, A.C.Z. et al. Bubble CPAP Versus CPAP with variable flow in newborns with respiratory distress: a randomized controlled trial. **Jornal de Pediatria**. 87,6 (2011), 449-503.

YOU, Haixing et al. Effect of pulmonary surfactant on the prevention of neonatal respiratory distress syndrome in premature infants: prevention of nrds by pulmonary surfactant. *Am J Transl Res* 2021;13(4):3642-3649, Haikou, p. 3643-3649, 30 abr. 2021.

ZHOU, B. Different ventilation modes combined with ambroxol in the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. **Exp Ther med**. 2017; 13(2):629-33.